

Martti Färkkilä ja Aila Tiitinen

B-hepatiitin kantajan raskaus

Suomessa ei seulota hedelmällisessä iässä olevilta naisilta virushepatiitteja, mutta äitiysneuvolat tarjoavat kaikille raskaana oleville B-hepatiitin seulontaa raskauden alussa. B-hepatiitin kantajan on syytä keskustella raskauden ajoittamisesta. Raskaudella ei yleensä ole vaikutusta B-hepatiitin kulkuun, eikä B-hepatiitti-infektiolla ole todettu olevan vaikutusta raskauden kulkuun. B-hepatiittipotilaat eivät tarvitse erityistä seurantaa äitiyspoliklinikassa. Taudin merkittävin tartuntareitti on edelleen perinataalinen, äidiltä vastasyntyneeseen. Mitä nuorempana infektio saadaan, sitä suurempi on myös taudin kroonistumis- ja komplikaatoriski. Tartuntariski korreloi äidin seerumin viruspitoisuuteen eli HBV-DNA-pitoisuuteen sekä myös HBeAg-positiivisuuteen. Vastasyntyneen riskiä saada tartunta voidaan vähentää oleellisesti pienentämällä äidin seerumin viruspitoisuutta viruslääkehoidolla raskauden aikana, antamalla B-hepatiitti-immunoglobuliinia ja rokottamalla vastasyntynyt. Viimeisen raskauskolmanneksen alussa tenofoviiri vähentää tehokkaasti viruksen replikaatiota ja estää vastasyntyneen infektoitumista.

Maailmassa on noin 240 miljoonaa B-hepatiitin kantajaa, joista enemmistö asuu Aasiassa ja Saharan eteläpuoleisessa Afrikassa. Tartunta äidistä vastasyntyneeseen tai lapseen on edelleen tärkein tekijä infektion leviämässä. Taudin kroonistuminen riippuu oleellisesti tartuntaikästä: jos tartunta on tapahtunut alle viiden vuoden ikäisenä, jää infektoituneista kantajiksi yli 90 %, kun taas aikuisena tartunnan saaneista ainoastaan alle 5 %:lla infektio kroonistuu. Kroonisen infektion merkinä seerumin HBsAg-näyte (B-hepatiitin pinta-antigeeni) on positiivinen, mutta HBeAg-näyte (B-hepatiittiviruksen e-antigeeni) voi olla positiivinen tai negatiivinen. Viruksen replikaatioaktiivisuus korreloi seerumin HBV-DNA-pitoisuuteen. Suuri HBV-DNA-pitoisuus (yli 10^6 IU/ml) ja HBeAg-positiivisuus ovat merkki suuresta tartuttavuudesta. Vuositainen kirroosin kehittymisen riski on HBeAg-positiivisilla potilailla 2–6 % ja HBeAg-negatiivisilla 8–10 %. Elinaikainen riski saada B-hepatiittiin liittyvä komplikaatio, kuten maksakirroosi, maksan vajaatoiminta tai maksasolusyöpä, on noin 15–40 %.

Suomessa todettiin vuonna 2015 yhteensä

400 uutta THL:n tartuntatautirekisteriin ilmoitettua B-hepatiittitapausta, joista kroonisia oli 387. Kokonaismäärä lisääntyi 130 tapauksella (48 %), todennäköisesti maahanmuuton vuoksi. Suomessa on 21 viime vuoden aikana todettu yhteensä 20 akuuttia ja 111 krooniseksi luokiteltavaa B-hepatiittia 0–4-vuotiaiden ikäryhmässä. Vastaavana ajanjaksona todettiin 20–49-vuotiailla naisilla yhteensä 1972 kroonista hepatiittia eli vajaat 100 tapausta vuodessa.

B-hepatiitin hoidosta on julkaistu vuonna 2012 EASL:n ja Kanadan hoitosuosituksukset ja tänä vuonna AASLD:n sekä Asian-Pasific clinical practice -hoitosuosituksukset sekä asian-tuntijasuositus B-hepatiitin hoidosta raskauden aikana (1,2,3,4,5). Suosituksissa on otettu kantaa raskaana olevien B-hepatiitin seulontaan, B-hepatiitin hoitoon raskauden aikana ja infektion äidistä lapseen tarttumisen ehkäisyyn.

Raskautta suunnittelevien ja raskaana olevien B-hepatiitin seulonta

Yleistä hepatiittien seulontaohjelmaa hedelmällisessä iässä oleville naisille ei ole, mutta lapsettomuuspoliklinikoissa seulotaan kaikki tutki-

muksiin ja hoitoihin tulevat pariskunnat B- ja C-hepatiitin sekä HIV:n osalta. Jos löydetään uusi B-hepatiitin kantaja, voidaan jo ennen raskautta antaa tietoa, miten pyritään välttämään vastasyntyneen sairastuminen. Samoin voidaan tarvittaessa ohjata puoliso rokotushjelmaan. B-hepatiitti ei itsessään heikennä hedelmällisyyttä, jos se ei ole johtanut kirroositasoiseen maksavaurioon. Hedelmöitysklinikoissa ei ole aiemmin voitu tarjota virusta kantaville lapsettomuushoitoja, mutta nyt Suomessakin on muutama laboratorio, joissa tämä on mahdollista. Kantajien sukusolujen käsittelyn tulee tapahtua erillisissä laboratoriotiloissa (6).

B-hepatiitin kantajan kanssa on aina aiheellista keskustella perhesuunnittelusta ja raskauden ajoittamisesta, kun hoitoa harkitaan. Mikäli B-hepatiittia kantava nainen suunnittelee raskautta, selvitetään hepatiitin aktiivisuus, kuten aina ennen mahdollista hoitoa. Mikäli maksatauti on lievä, ei hoidon aiheita ole ja hoitoa voidaan tarvittaessa myöhentää (**TAULUKKO 1**). Jos hepatiitin hoito katsotaan perustelluksi ennen raskautta eikä interferonihoidolle ole vasta-aiheita, suositellaan ensisijaiseksi hoitovaihtoehdoksi pegyloitua interferonia 48 viikon ajaksi, kunhan kyseessä on immunoaktiivinen tauti ja viruspitoisuus on vähintään 10^6 IU/ml. Hoidon aikana potilas tarvitsee tehokkaan ehkäisyn. B-hepatiitin kantajalle ei suositella ensisijaiseksi raskauden ehkäisyksi yhdistelmäehkäisytabletteja tai minipillereitä, mutta kupari- tai hormonikierukka on hyvä vaihtoehto. Mikäli viruslääkehoitoa saava nainen suunnittelee raskautta tai tulee hoidon aikana yllättäen raskaaksi, arvioidaan sekä hoidon aiheet että sen turvallisuus raskauden kannalta (**TAULUKKO 2**). Interferoni-, entekaviiri- ja adefoviirihoitot on lopetettava ja vaihdettava tenofoviirihoitoon, mikäli raskaus todetaan (5).

Suomessa äitiysneuvolat tarjoavat kaikille raskaana oleville naisille raskauden alkuvaiheessa B-hepatiitin seulontaa. Verinäyte otetaan raskausviikoilla 8–12, ja näytteestä tutkitaan kuppa, HIV-vasta-aineet sekä B-hepatiitti. Raskaudenaikaisessa seulonnassa havaittujen B-hepatiitin kantajien määrä on vuosittain hitaasti lisääntynyt. Vuonna 2011 raskauden-

Ydinasiat

- » B-hepatiitti tarttuu tavallisimmin perinataalisesti.
- » Suomessa raskaana olevat seulotaan äitiysneuvolassa B-hepatiitin osalta.
- » B-hepatiittivirusinfektio ei vaikuta raskauden kulkuun eikä raskaus B-hepatiitin kulkuun.
- » Vastasyntyneen tartunta voidaan estää aloittamalla äidille viruslääkitys viimeisen raskauskolmanneksen alussa ja rokottamalla vastasyntynyt.

aikaisessa seulonnassa todettiin 86 kantajaa, joista 44:n diagnoosi oli uusi.

Raskauden vaikutus B-hepatiitin kulkuun

Raskaus aiheuttaa immunosuppressiivisen tilan, ja sen on todettu vähentävän usean eri autoimmuunitaudin aktiivisuutta (6). Valtaosa HBV-positiivisista raskaana olevista naisista on infektion suhteen niin sanotussa immunotolerantissa tilassa, jota kuvaavat suuri HBV-DNA-pitoisuus ja normaalit maksa-arvot merkinä puuttuvasta tulehdusaktiivisuudesta. Raskaudella ei yleensä ole vaikutusta B-hepatiitin aktivoitumiseen tai taudin kulkuun, vaikka osalla odottavista äideistä on kuvattu maksaentsyymipitoisuuksien suurenemista (5,7). Raskauden jälkeen jopa kolmasosalla todetaan ohimenevää maksa-arvojen suurenemista, useimmiten HBeAg-positiivisilla ja niillä potilailla, joille ei ole aloitettu suojaavaa viruslääkehoitoa.

Raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen maksan toimintaa on tarpeen seurata vähintään kolmen kuukauden välein (3). Puoli vuotta synnytyksen jälkeen palataan normaaliin B-hepatiitin kantajan seurantaan. Raskauden jälkeen äidin B-hepatiitin hoidon tarve määrittyy tavanomaisten hoitokriteereiden perusteella niin, että maksavaurion vaikeus otetaan huomioon (**TAULUKKO 1**) ja arvioidaan aina erikseen (1,2,3,4).

TAULUKKO 1. B-hepatiitin hoidon aiheet, hoidon valinta ja hoitovasteen mittarit (1,4).

Tyyppi	Plasman ALAT-pitoisuus	Seerumin HBV-DNA-pitoisuus (IU/ml)	Maksa-biopsia	Hoitosuositus	Hoitovaste
HBeAg-positiivinen	≥ 2 x N toistetusti	≥ 20 000	Ei tarpeen	PEG-IFN-α-2a 48 viikkoa ¹	HBsAg- ja HBeAg- serokonversio HBV-DNA normaali
	1–2 x N	≥ 20 000	Tarpeen yli 40-vuotiaille	Hoito, mikäli tulehdusta (G1–2) tai fibroosia (F ≥ 2), PEG-IFN-α-2a 48 viikkoa ¹ tai tenofoviiri/entekaviiri	
	Normaali-suurentunut	< 20 000	Jos maksa-arvot jatkuvasti suurentuneet		
HBeAg-negatiivinen	Normaali	≤ 2 000	Ei tarpeen	Plasman ALAT-pitoisuuden seuranta 3–6 kk:n välein	–
	Normaali	≥ 2 000	Tarpeen yli 40-vuotiaille	Hoito ainoastaan, mikäli tulehdusta (G1–2) tai fibroosia (F ≥ 2): tenofoviiri/entekaviiri	HBsAg-serokonversio HBV-DNA normaali
	1–2 x N	2 000–20 000	Tarpeen	Hoito ainoastaan, mikäli tulehdusta (G1–2) tai fibroosia (F ≥ 2): tenofoviiri	
	> 2 x N	≥ 20 000	Ei tarpeen	Tenofoviiri/entekaviiri	

¹Plasman ALAT-pitoisuus > 3 x viitealueen yläraja, Seerumin HBV-DNA-pitoisuus < 1 x 10⁶ IU/ml, muussa tapauksessa tenofoviiri /entekaviiri. HBeAg = B-hepatiittiviruksen e-antigeeni, HBsAg = B-hepatiitin pinta-antigeeni, N = viitearvojen yläraja, PEG-IFN-α-2a = pegyloitu alfainterferoni 2a, G = tulehdusaste, F = fibroosiaste.

TAULUKKO 2. B-hepatiitin virüsäläkkeen valinta ja hoitotulokset.

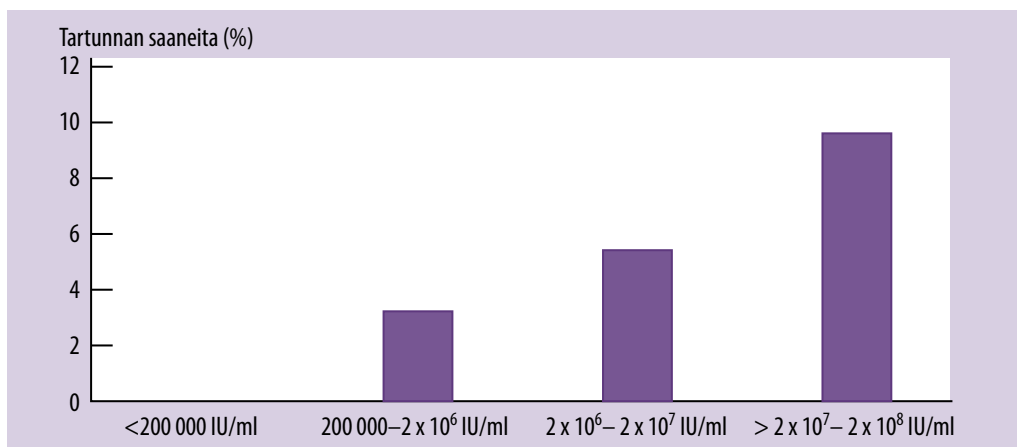
	Lamivudiini	Entekaviiri	Tenofoviiri	Pegyloitu alfainterferoni 2a
FDA-raskausluokitus ¹	C	C	B	C
Kulkeutuminen istukan läpi	Kyllä	Ei tietoa	Kyllä	Vähäinen
Erittyminen äidinmaitoon	Kyllä	Ei tietoa ihmisillä, koe-eläimillä kyllä	Ei tietoa ihmisillä, koe-eläimillä kyllä	Vähäinen
Tärkeimmät haittavaikutukset	Pankreatiitti, maitohappo-asidoosi	Maitohappo-asidoosi	Kreatiniinipitoisuuden suureminen, osteomalasia, maitohappoasidoosi, Fanconin oireyhtymä	Sytopeniat, flunssankaltaiset oireet, väsymys, mielialan muutokset, autoimmuunitautien aktivoituminen
HBsAg: häviämisen (%) vuoden hoidolla	0	0	0	4
HBeAg:n serokonversio (%) vuoden hoidolla	16–18	21	21	32

¹www.drugs.com/pregnancy-categories.html. FDA = Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomainen, HBsAg = B-hepatiitin pinta-antigeeni, HBeAg = B-hepatiittiviruksen e-antigeeni.

B-hepatiitin vaikutus raskauden kulkuun

Laajassa lähes 190 000 potilaan väestötutkimuksessa vertailtiin 749 B- ja C-hepatiitti-positiivisen äidin raskauden kulkua hepatiitti-

negatiivisiin äiteihin (8). Sekoittavien tekijöiden, kuten äidin iän ja synnytysten lukumäärän tarkistamisen jälkeen todettiin monimuuttuja-analyyssissä virusta kantavien lapsilla olevan lisääntynyt perinataalikuolleisuuden (kerroin-suhde, OR 1,8), synnynnäisten epämuodos-



KUVA 1. Äidin HBV-DNA-pitoisuus vaikuttaa vastasyntyneen tartuntariski.

tumien (OR 1,4) ja pienen syntymäpainon (alle 2 500 g) riski (OR 1,4). Äidin huumeiden käyttö heikentää merkittävästi vastasyntyneen ennustetta.

Yli 1 600 000 potilaan väestötutkimus Floridassa osoitti, että B-hepatiitin kantajien lapsilla oli vähemmän sikiön kasvun hidastumista (OR 0,79) kuin verrokeilla (9). Tapaus-verrokkitutkimus osoitti, että B-hepatiitin kantajilla oli enemmän raskausdiabetesta ja ennen-aikaisia supistuksia (10). Tuoreessa tutkimuksessa taas osoitettiin, että raskaudenaikaista verenpaineen nousua ja pre-eklampsiaa esiintyy vähemmän B-hepatiitin kantajilla (11). Tutkimusten perusteella ei näytä olevan aihetta seurata B-hepatiittiposiitivisia äitejä rutiinimaisesti äitiyspoliklinikassa.

Vastasyntyneen suojaaminen tartunnalta

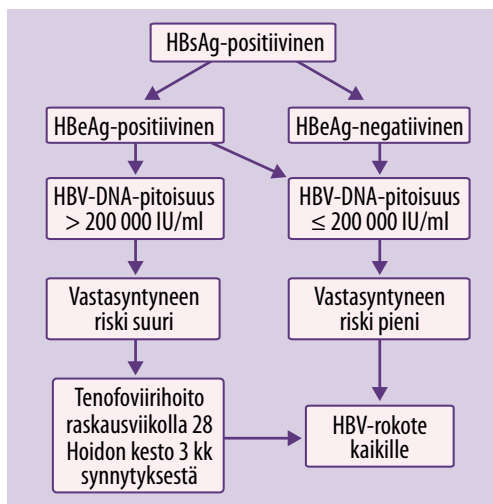
Vastasyntyneen riski saada B-hepatiitti synnytyksen yhteydessä on 70–90 %, mikäli äiti on HBsAg-positiivinen ja alle 10 %, mikäli hän on HBsAg-negatiivinen. Infektoriski korreloi lisäksi suoraan seerumin HBV-DNA-pitoisuuteen (**KUVA 1**) (2). Tartuntoja äidistä vastasyntyneeseen ei ole kuvattu, jos pitoisuudet ovat olleet alle 200 000 IU/ml. Synnytystavan valintaan B-hepatiittikantajiuudella ei katsota olevan merkitystä (5).

Vastasyntyneen B-hepatiitti-infektion ehkäisemiseksi suositellaan aloitettavaksi tenofoviirihoito annoksella 245 mg vuorokaudessa raskauden viimeisen kolmanneksen alkaessa raskausviikolla 28, mikäli äidin viruspitoisuus on yli 200 000 IU/ml. Hoitoa jatketaan kolme kuukautta synnytyksen jälkeen (5). Vastasyntynyt pitää rokottaa B-hepatiittia vastaan, ja lisäksi suositellaan annettavaksi lihakseen 100 IU/ml HBV-immunoglobuliinia 12 tunnin kuluessa (1,5). Kaikki HBV-positiivisten äitien lapset tulisi testata 9–15 kuukauden kuluttua synnytyksestä mahdollista serokonversion kannalta (3).

Tenofoviiri on osoittautunut tehokkaimmaksi ja turvallisimmaksi estämään tartuntaa äidistä lapseen (12,13). Hoitoa suositellaan jatkettavaksi 12 viikon ajan synnytyksen jälkeen imetyksestä riippumatta sekä vastasyntyneen suojaamiseksi että synnytyksen jälkeen mahdollisesti ilmaantuvan B-hepatiitin aktivoitumisen (flare-ilmiö) ehkäisemiseksi (3,5). Hoidon jatkaminen 12 viikon jälkeen perustuu äidin maksavaurion vaikeuteen ja arvioidaan aina erikseen. Tenofoviirihoidon aikana äiti voi imettää normaalisti, mikäli hänellä ei ole B-hepatiitin lisäksi HIV-infektiota.

Tartuntojen ehkäisy

Länsimaissa tärkeimmät B-hepatiitin tartunta-reitit ovat suojaamattomat seksikontaktit ja ruiskuhuumeiden käyttö. Riskikäyttäytymisen



KUVA 2. Hoitosuositus B-hepatiittitartunnan ehkäisyssä synnytyksen yhteydessä. HBsAg = B-hepatiitin pinta-antigeeni, HBeAg = B-hepatiittiviruksen e-antigeeni.

välttämisen lisäksi B-hepatiittiin on käytössä tehokas HBsAg:tä sisältävä rekombinantti-rokote sekä yhdistelmärokote A- ja B-hepatiittia vastaan. Kansainvälisissä suosituksissa B-hepatiittirokotteiden antamista suositellaan myös C-hepatiittia sairastaville. THL:n tuorein suositus B-hepatiittirokotteiden käyttöaiheista löytyy linkistä www.thl.fi/fi/web/rokottaminen/rokotteet/hepatiitti-b-rokote#kenelle. Onnistuneen rokotussarjan (HBs-vasta-ainepitoisuus yli 10 IU/ml) jälkeen ei yleensä tarvita tehosteita.

MARTTI FÄRKKILÄ, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto
HUS Vatsakeskus, gastroenterologian klinikka

AILA TIITINEN, lisääntymislääketieteen professori, osastonylilääkäri
Helsingin yliopisto, HYKS naistentautien ja synnytysten toimiala

THL:n asettama B-hepatiittirokotustyöryhmä on vastikään julkaissut kannanottonsa siitä, pitäisikö B-hepatiittirokotetta tarjota kaikille lapsille kansallisessa rokotusohjelmassa. Kannanotossaan työryhmä päätyi suositamaan, että kansalliseen rokotusohjelmaan ei pienen tautitaakan vuoksi sisällytetä erillistä B-hepatiittirokotetta tarjottavaksi kaikille vastasyntyneille. Sen sijaan B-hepatiittirokotteeseen sisältävä kuusivalenttinen yhdistelmärokote voidaan lisätä rokotusohjelmaan, mikäli rokotteen hinta ei ole merkittävästi nykyistä viisivalenttista rokotetta suurempi (14).

Lopuksi

B-hepatiitti on edelleen maailmanlaajuisesti merkittävä terveysongelma ja tärkein maksasolusyövän aiheuttaja. B-hepatiittirokotusten yleistymisen on vähentänyt merkittävästi infektiin liittyvää sairastamista ja kuolleisuutta. Suomessa THL on vastikään selvittänyt B-hepatiittirokotusten sisällyttämistä yleiseen rokotusohjelmaan, vaikka toistaiseksi valtaosa tapauksista onkin todettu maahanmuuttajilla. Perinataalista tartuntariskiä voidaan vähentää merkittävästi määrittämällä raskaana olevalta äidiltä HBV-DNA-pitoisuus ja aloittamalla viruslääkitys raskausviikolla 28 niille, joiden viruspitoisuus on yli 200 000 IU/ml sekä rokotamalla vastasyntynyt. ■

SIDONNAISUUDET

Aila Tiitinen: Ei sidonnaisuuksia

Martti Färkkilä: Apuraha (Gilead Sciences, MSD), asiantuntijapalkkio (Abbvie, BMS Finland (Denmark), Cook Ireland, Gilead Sciences, Intercept, Janssen-Cilag, MSD Finland, Medivir, Pfizer, Takeda), luentopalkkio (Cook, MSD, Takeda, Tillots)

SUMMARY

Pregnant hepatitis B carrier

While screening for viral hepatitis is not carried out among women of reproductive age in Finland, maternity clinics offer all pregnant women screening for hepatitis B during early pregnancy. A hepatitis B carrier should discuss the timing of pregnancy. In general, pregnancy does not influence the course of hepatitis B. The most significant route of transmission is still the perinatal one, from the mother to the newborn infant. The younger the age when the infection is contracted, the higher is the risk of it becoming chronic and complicated. The risk of transmission correlates with the mother's serum HBV-DNA level and also with HBeAg positivity. At the beginning of the third trimester tenofovir decreases the replication of the virus and prevents the newborn infant from infection.

KIRJALLISUUTTA

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–85.
2. Coffin CS, Fung SK, Ma MM; Canadian Association for the Study of the Liver. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2012;26:917–38.
3. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, ym. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261–83.
4. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, ym. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1–98.
5. Visvanathan K, Dusheiko G, Giles M, ym. Managing HBV in pregnancy. Prevention, prophylaxis, treatment and follow-up: position paper produced by Australian, UK and New Zealand key opinion leaders. *Gut* 2016;65:340–50.
6. ESHRE Guideline Group on Good Practice in IVF Labs, De los Santos MJ, Apter S, ym. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). *Hum Reprod* 2016;31:685–6.
7. Sinha S, Kumar M. Pregnancy and chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2010;40:31–48.
8. Safir A, Levy A, Sikuler E, Sheiner E. Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an independent risk factor for adverse perinatal outcome. *Liver Int* 2010;30:765–70.
9. Connell LE, Salihu HM, Salemi JL, ym. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver Int* 2011;31:1163–70.
10. Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol* 2005;43:771–5.
11. Lao TT, Sahota DS, Cheng YK, ym. Maternal hepatitis B surface antigen status and incidence of pre-eclampsia. *J Viral Hepat* 2013;20:343–9.
12. Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, ym. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:319–33.
13. Chen HL, Lee CN, Chang CH, ym. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015;62:375–86.
14. Pitäisikö hepatiitti B -rokotetta tarjota kaikille lapsille kansallisessa rokotusohjelmassa? THL:n asettaman hepatiitti B -rokotusryhmän raportti. Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen työpapereita 4/2016.